

Mestrado Integrado em Medicina

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO E GRAVIDEZ – CONTROVÉRSIAS

Inês Oliveira Ramos

M

2018



Hipotiroidismo Subclínico e Gravidez – Controvérsias

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

INÊS OLIVEIRA RAMOS

mim12010@icbas.up.pt

Orientador: DR. JOAQUIM DE JESUS GONÇALVES

Assistente Graduado de Obstetrícia, Centro Materno-Infantil do Norte
do Centro Hospitalar Porto

Professor Auxiliar Convidado, do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS

Coorientadora: DR^A. MARIA CLARA DOMINGUES DA SILVA PINTO MOREIRA

Assistente Graduada de Obstetrícia, Centro Materno-Infantil do Norte
do Centro Hospitalar Porto

Professora Auxiliar Convidada, do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR – UNIVERSIDADE DO PORTO

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto, Portugal

Porto, Maio de 2018

Hipotiroidismo Subclínico e Gravidez – Controvérsias

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Maio 2018

Autor: Inês Oliveira Ramos

Inês Oliveira Ramos

Orientador: Dr. Joaquim de Jesus Gonçalves

Joaquim de Jesus Gonçalves

Coorientadora: Dr.^a Maria Clara Domingues da Silva Pinto Moreira

Maria Clara Domingues da Silva Pinto Moreira

RESUMO

Introdução: O hipotireoidismo subclínico é o tipo de hipotireoidismo mais prevalente na gravidez e algumas controvérsias têm surgido sobre esta temática na comunidade científica nas últimas décadas.

Objetivos: O presente trabalho tem como objetivo perceber qual a relevância do tratamento do hipotireoidismo subclínico no âmbito da gravidez, nomeadamente através da sua contribuição para a prevenção de comorbilidades.

Metodologia: Esta revisão da literatura foi baseada em artigos de língua inglesa e portuguesa, publicados entre 2013 e 2017, obtidos por pesquisa nos motores de busca da PubMed e ScienceDirect, recorrendo a combinações das seguintes palavras-chave: *subclinical hypothyroidism, pregnancy, pregnancy outcomes, pregnancy complications e levothyroxine*.

Desenvolvimento: O hipotireoidismo subclínico, de forma consensual, é definido por um aumento da concentração sérica de hormona tireo-estimulante (TSH) associado a um nível sérico normal de tiroxina. Contudo, atualmente, discute-se qual o nível sérico de TSH mais adequado a ser utilizado como critério de diagnóstico, tendo este sofrido alterações ao longo dos anos. Esta patologia tem sido associada a um aumento do risco de complicações maternas e fetais como hipertensão gestacional e baixo peso ao nascer, mas de forma inconsistente com o desenvolvimento de pré-eclampsia, diabetes gestacional, abortamento, morte fetal intrauterina, restrição de crescimento e comprometimento do desenvolvimento neurocomportamental e cognitivo das crianças, com estudos recentes a contrariar esta associação. A falta de evidência científica produzida pela discordância entre estudos traduz-se na inexistência de um consenso entre as várias associações internacionais relativamente às recomendações para o tratamento desta patologia em grávidas. Para a falta de consenso têm também contribuído os resultados discordantes descritos relativamente à contribuição do tratamento desta patologia na gravidez. Estudos recentes têm-se debatido sobre o benefício efetivo da administração de levotiroxina, sendo que o início da terapia e a correção do nível sérico de hormona tireo-estimulante numa fase precoce da gestação poderá ser mais vantajoso, em especial em grávidas com valores mais elevados de TSH. Contudo, alertam para o potencial risco aliado ao tratamento, nomeadamente o desenvolvimento de hipertiroxinemia iatrogénica.

Conclusão: Para que a comunidade científica possa esclarecer as diversas controvérsias relativas a este tema será importante dirigir a investigação primariamente para um consenso em relação aos critérios de diagnóstico e identificação das reais repercussões maternas e fetais desta patologia, de forma a estabelecer indicações fundamentadas para o seu tratamento e assegurar a eficácia e segurança da terapia.

Palavras-chaves: Hipotireoidismo subclínico, gravidez, complicações da gravidez, levotiroxina, tomada de decisão clínica, controvérsia

ABSTRACT

Introduction: Subclinical hypothyroidism is the most prevalent type of hypothyroidism in pregnancy and some controversies have arisen about this topic in the scientific community in the last decades.

Objective: The present study aims to understand the relevance of the treatment of subclinical hypothyroidism in the context of pregnancy, namely through its contribution to the prevention of comorbidities.

Methodology: This literature review was based on articles in english and portuguese, published between 2013 and 2017, obtained by searching the PubMed and ScienceDirect search engines, using combinations of the following keywords: *subclinical hypothyroidism, pregnancy, pregnancy outcomes, pregnancy complications e levothyroxine*.

Results: Subclinical hypothyroidism, in a consensual way, is defined by an increase in the serum concentration of thyroid stimulating hormone associated with a normal thyroxine serum level. However, it is currently being discussed which serum thyroid stimulating hormone level is most appropriate to be used as diagnostic criteria, which has undergone changes over the years. This pathology has been associated with an increased risk of maternal and fetal complications such as gestational hypertension and low birth weight, but inconsistent with the development of pre-eclampsia, gestational diabetes, miscarriage, fetal death in utero, growth restriction and impairment of neurobehavioral and cognitive development of offspring, with recent studies opposing this association. The lack of scientific evidence produced by the disagreement between studies translates into the lack of consensus among the various international associations regarding the recommendations for the treatment of this pathology in pregnant women. For the lack of consensus, have also contributed the discordant results described in relation to the contribution of the treatment of this pathology in pregnancy. Recent studies have debated the effective benefit of levothyroxine administration, showing that initiation of therapy and correction of serum thyroid stimulating hormone levels early in pregnancy may be more advantageous, especially in pregnant women with higher levels of thyroid stimulating hormone. However, they warn of the potential risk associated with treatment, namely the development of iatrogenic hyperthyroxinemia.

Conclusion: In order for the scientific community to clarify the various controversies related to this topic, it will be important to direct the research primarily to a consensus regarding the criteria for diagnosis and identification of the actual maternal and fetal repercussions of this pathology, in order to establish informed indications for treatment and ensure the efficacy and safety of the therapy.

Keywords: Subclinical hypothyroidism, pregnancy, complications in pregnancy, levothyroxine, clinical decision-making, controversy

LISTA DE ABREVIATURAS

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

ATA: American Thyroid Association

DGS: Direção-Geral da Saúde

DPPNI: Descolamento prematuro de placenta normalmente inserida

ETA: European Thyroid Association

HSC: Hipotireoidismo subclínico

QI: Quociente de inteligência

RCIU: Restrição de crescimento intrauterino

T4: Tiroxina

TSH: Hormona tireo-estimulante

ÍNDICE

| | |
|--|-----|
| Resumo | i |
| Abstract | ii |
| Lista de Abreviaturas | iii |
| Introdução..... | 1 |
| Metodologia | 2 |
| Hipotiroidismo Subclínico na Gravidez..... | 3 |
| 1. Prevalência | 3 |
| 2. Definição e Diagnóstico..... | 3 |
| 3. Etiologia | 5 |
| Repercussões do Hipotiroidismo Subclínico na Gravidez | 6 |
| Tratamento do Hipotiroidismo Subclínico na Gravidez..... | 10 |
| Impacto do Tratamento do Hipotiroidismo Subclínico na Gravidez | 12 |
| Conclusão..... | 18 |
| Referências Bibliográficas | 20 |

INTRODUÇÃO

A patologia tiroideia é uma das patologias endócrinas mais comuns na gravidez sendo que, no que diz respeito ao hipotireoidismo, o hipotireoidismo subclínico (HSC) é o subtipo mais prevalente.⁽¹⁾

Neste sentido, a comunidade científica tem-se debatido sobre esta temática nas últimas décadas, tendo em conta a falta de consenso sobre a atuação perante estes doentes.

Diversos estudos alertam para uma associação entre níveis elevados de hormona tireo-estimulante (TSH) durante a gestação, num contexto de HSC, e a presença de complicações maternas e fetais durante a gravidez, o peri-parto e o pós-parto.^(2, 3)

Contudo, o seu tratamento é controverso. Nos últimos anos têm sido reportados resultados discordantes relativamente à contribuição do tratamento do HSC na redução do risco de complicações que lhe estão associadas na gravidez.⁽⁴⁻⁶⁾

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo perceber qual a relevância do tratamento do HSC no âmbito da gravidez, nomeadamente através da sua contribuição para a prevenção de complicações, à luz dos estudos mais recentemente publicados sobre o tema. Espera-se que no futuro este trabalho possa contribuir para que, baseada na evidência, seja tomada a decisão clínica mais adequada.

METODOLOGIA

A recolha de informação para a elaboração da presente dissertação foi realizada por pesquisa de artigos científicos nos motores de busca das bases de dados da *PubMed* e *ScienceDirect*, recorrendo a combinações das seguintes palavras-chave: *subclinical hypothyroidism*, *pregnancy*, *pregnancy outcomes*, *pregnancy complications* e *levothyroxine*. A pesquisa foi delimitada a publicações decorridas entre 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2017, inclusive, escritas na língua inglesa ou portuguesa, tendo como preferência artigos originais. No entanto foram incluídos alguns artigos de revisão quando a informação sobre determinado tema era escassa ou inexistente na bibliografia mais recente.

Foram excluídos artigos que, na sua amostra, não diferenciavam hipotireoidismo clínico de subclínico, bem como estudos publicados fora do intervalo temporal estipulado, ou que se encontrassem escritos noutras línguas que não a língua portuguesa ou inglesa, e ainda artigos cujos estudos tenham sido realizados em não-humanos.

Para o trabalho foram ainda incluídas informações obtidas de *guidelines* provenientes da Direção-Geral de Saúde e associações internacionais, nomeadamente a *European Thyroid Association*, *American Thyroid Association*, *Endocrine Society* e a *American Association of Clinical Endocrinologists*. Neste caso, o limite temporal inferior foi transposto quando a informação não era possível ser obtida por orientações mais recentes.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO NA GRAVIDEZ

1. Prevalência

O Hipotiroidismo Subclínico é a forma de hipotiroidismo mais frequente na gestação, representando cerca de dois terços dos casos de hipotiroidismo durante a mesma.⁽⁷⁾ Estima-se que a sua prevalência varie entre os 2 a 2,5% em regiões sem deficiência de iodo, no entanto, têm sido reportados valores 3 a 5 vezes superiores em países da Europa Central e no Norte da Península Ibérica.^(4, 8-10) A variação geográfica da prevalência de HSC na gravidez está relacionada essencialmente com o aporte de iodo e fatores genéticos e ambientais.⁽¹¹⁾ Todavia, estudos publicados até à data relatam diferentes prevalências para a mesma região.^(1, 7, 11, 12) Isto acontece fundamentalmente devido a diferentes critérios de diagnóstico utilizados pelas diversas associações internacionais na definição de HSC ao longo dos últimos anos, bem como pela definição dissonante de critérios pelos próprios autores de alguns destes estudos ou pelas técnicas laboratoriais utilizadas.^(1, 4, 7, 11, 12)

2. Definição e Diagnóstico

De forma consensual o HSC define-se por uma elevação da concentração sérica da hormona tireo-estimulante associado a um nível sérico normal de tiroxina (T4) livre.^(10, 13) Uma das principais diferenças entre as diversas definições de HSC que encontramos na literatura é o valor de referência para a TSH utilizado para estabelecer a presença ou não desta patologia.⁽¹⁾

Deve ser tido em consideração que os valores destas hormonas, TSH e T4, variam no decorrer da gravidez.^(10, 13) Durante o primeiro trimestre, enquanto os níveis de gonadotrofina coriónica humana se encontram elevados, os níveis séricos de TSH diminuem, voltando a aumentar após 10 a 12 semanas de gestação.^(10, 13) Segundo as *guidelines* realizadas pela *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) conjuntamente com a *American Thyroid Association* (ATA) em 2012, o valor limite considerado normal para o primeiro trimestre é uma TSH inferior a 2,5mU/L, e para o segundo e terceiro trimestre de 3,0mU/L e 3,5mU/L respetivamente.⁽¹³⁾ Assim, valores superiores a estes durante cada um dos trimestres indicam uma TSH anormalmente elevada. Relativamente à tiroxina, esta aumenta fisiologicamente durante a gravidez e a sua quantificação laboratorial é comprometida por diversos fatores.^(10, 13) Existem diferentes métodos para a avaliação dos níveis séricos de T4, total e livre, e alguma controvérsia na eleição da técnica mais adequada.^(10, 13) Uma das alternativas é a sua avaliação através da quantificação sérica da T4 total, sendo o seu intervalo de referência cerca de 1,5 vezes

superior ao intervalo para não grávidas.⁽¹⁰⁾ No entanto, a recomendação mais recente consiste na adoção pelo laboratório de um método e intervalo de referência específico, para a T4 livre ou total, com base na população da sua região.⁽¹³⁾

Em Portugal a última norma da Direção-Geral da Saúde (DGS) sobre este tema foi publicada em 2011 e atualizada em dezembro de 2012.⁽¹⁴⁾ Nesta norma, é considerado como valor superior de referência para TSH, durante o primeiro trimestre, 2,5mU/L e, para o segundo e terceiro trimestres, 3,0mU/L.⁽¹⁴⁾ Estes mesmos valores foram de igual forma recomendados pela *Endocrine Society* nas suas últimas *guidelines* disponíveis publicadas em 2012.⁽¹⁵⁾

Contudo, a *European Thyroid Association* (ETA), nas suas *guidelines* publicadas em 2014, alerta para o facto de que estudos publicados nos últimos anos têm demonstrado variações significativamente diferentes nos níveis destas hormonas a nível das várias regiões do globo, recomendando que um valor de referência trimestre-específico seja estabelecido preferencialmente por cada laboratório ou hospital local, consoante o método de análise utilizado e as características da população da região em questão.⁽¹⁰⁾ Nestas *guidelines*, a ETA acrescenta a ressalva de que, para as regiões em que não haja um valor de referência trimestre-específico disponível, devem ser utilizados os valores anteriormente estabelecidos pelas *guidelines* de 2012 da AACE e da ATA.⁽¹⁰⁾

Mais recentemente a ATA, nas suas *guidelines* publicadas em 2017, veio reiterar a utilização de critérios trimestre-específico definidos com base na população local e método de análise, recomendados em 2014 pela ETA para os valores de referência de TSH.⁽¹³⁾ Assim, idealmente os valores de referência a utilizar deverão ser estabelecidos pelas instituições de saúde ou laboratórios locais, com a finalidade de serem representativos da população a quem prestam cuidados de saúde.⁽¹³⁾ Deverão ser definidos com base em mulheres grávidas com aporte ideal de iodo, sem doença tiroideia e anticorpos antitiroideos negativos.⁽¹³⁾ Contudo, na impossibilidade de obter valores representativos da população local e na indisponibilidade valores de referência de população semelhante, a ATA considera que um valor limite superior de 4,0mU/L de TSH deverá ser utilizado para definir a presença de HSC quando o nível de T4 se encontre dentro do intervalo normal.⁽¹³⁾

A mais recente recomendação pela ATA, definida pela elevação do valor limite de TSH de 2,5mU/L para 4,0mU/L como critério de diagnóstico de HSC na gravidez, vem de encontro ao atual debate entre comunidade científica.^(4, 12) Como referido anteriormente, as alterações realizadas aos critérios de diagnóstico de HSC ao longo dos últimos anos têm se refletido na diversidade de prevalências reportadas por diferentes estudos, e têm sido também associadas a um aumento da incidência de casos de HSC na gravidez.^(4, 12) Este

facto sustenta a atual discussão da comunidade científica sobre a possibilidade de existir um sobrediagnóstico desta patologia, e quais as suas implicações na prática clínica, conduzindo à realização de tratamentos e consultas médicas desnecessárias, bem como no impacto deste diagnóstico na grávida, como fator de ansiedade, de alteração do bem-estar ou qualidade de vida.^(4, 12)

3. Etiologia

Nos países em desenvolvimento a etiologia mais frequente de hipotireoidismo é a deficiência de iodo.^(10, 16) Porém, nos países desenvolvidos a causa mais comum é a tireoidite autoimune crónica.^(10, 16) Os anticorpos antitireoideus estão presentes em cerca de 50% das grávidas com HSC, estando assim recomendada a pesquisa da presença destes anticorpos em grávidas diagnosticadas com HSC para investigar a presença de tireoidite autoimune.^(10, 13, 16) Foi demonstrada uma relação entre a presença de anticorpos antitireoideus e valores mais elevados de TSH e, por conseguinte, a sua positividade tem sido relacionada com um risco superior para desenvolver hipotireoidismo em comparação com grávidas sem estes anticorpos.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Embora publicações recentes tenham apontado para a importância da criação de um rastreio para pesquisa de anticorpos antitireoideus em grávidas da população em geral, a sua realização ainda não é consensual.^(13, 17, 20)

A obesidade e o excesso de peso têm sido associados a alterações endócrinas, nomeadamente a elevados níveis séricos de TSH, podendo em alguns casos se traduzir no desenvolvimento de hipotireoidismo subclínico.⁽²¹⁾

REPERCUSSÕES DO HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO NA GRAVIDEZ

O hipotiroidismo subclínico tem sido associado de forma inconsistente a um aumento da incidência de complicações maternas e fetais durante a gravidez, o peri-parto e o pós-parto.^(7, 11) A interpretação dos resultados e a sua comparação entre estudos torna-se difícil de realizar devido à diversidade de critérios utilizados pelos diferentes investigadores.⁽⁷⁾ Estes recorrem a diferentes valores de TSH para definir HSC e a diferentes idades gestacionais para o seu diagnóstico. Alguns autores optam até por definir HSC apenas pelo valor de TSH, não incluindo a avaliação da T4.⁽³⁾ Enquanto alguns estudos incluem o estado autoimune, especificando a presença ou ausência de anticorpos antitiroideus, outros omitem esta variável. Assim, a diversidade de critérios encontrados nas diferentes publicações, aliada a um pequeno número de participantes e diferentes métodos laboratoriais utilizados dificulta, a realização de uma comparação entre estudos.^(7, 11)

Relativamente a complicações maternas, grávidas com HSC apresentam um risco significativamente superior para desenvolver hipertensão gestacional, especialmente durante o terceiro trimestre.⁽²⁾ Esta associação também foi descrita para a pré-eclampsia.⁽²²⁾ No decorrer da gravidez, o risco de desenvolver hipertensão gestacional é cerca de duas vezes superior em grávidas com HSC comparativamente a grávidas eutiroideias.⁽²⁾ Esta associação poderá ocorrer, em parte, devido a diminuição da libertação de óxido nítrico e distúrbios da vasodilatação relacionados com o endotélio já relatados em doentes com HSC.⁽²⁾ No entanto, tanto a hipertensão gestacional, mas especialmente a pré-eclampsia podem elevar o nível sérico de TSH, tornando difícil determinar com certeza se o HSC aumenta a incidência da hipertensão ou se se trata do contrário.⁽²⁾ Num estudo publicado recentemente, que apenas avaliou a ocorrência de pré-eclampsia e não de hipertensão gestacional, não foi descrito um aumento do risco de pré-eclampsia em grávidas com HSC comparativamente a grávidas eutiroideias.⁽²³⁾

Um aumento da incidência de diabetes gestacional foi associada à presença de HSC durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez.^(24, 25) Tem sido sugerido que o HSC conduz a um aumento da resistência à insulina levando a diabetes gestacional.⁽²⁵⁾ Foi ainda colocada a hipótese de que uma incidência mais elevada de diabetes gestacional ocorreria num contexto de HSC por estas mulheres terem uma incidência superior IMC elevado, no entanto foi demonstrado que o HSC e o IMC elevado têm efeitos independentes na diabetes gestacional.^(24, 25) Grávidas com HSC e anticorpos antitiroideus positivos apresentam um risco superior para diabetes gestacional comparativamente a grávidas com

HSC na ausência destes anticorpos e três vezes superior ao de grávidas eutiroideias.⁽²⁴⁾ Contudo, noutros estudos não foi encontrada associação entre HSC e diabetes gestacional.^(2, 23) Um destes estudos incluiu a avaliação imunológica das grávidas, não tendo encontrado relação entre a presença de anticorpos antitiroideus em grávidas com HSC e um aumento do risco de diabetes gestacional.⁽²³⁾

A presença de malformações fetais foi também associada à presença de HSC, especialmente durante o segundo trimestre, todavia esta associação não se demonstrou estatisticamente significativa.⁽²⁾

Uma maior incidência de abortamento tem sido associada ao HSC de forma inconsistente, contudo estudos mais recentes têm vindo a contrariar esta associação.^(19, 21, 22, 26-29) De facto, em 2017 foi publicado um estudo retrospectivo que não demonstrou associação entre a HSC e uma maior incidência de abortamento.⁽²⁹⁾ No entanto, este estudo apresenta como limitação importante a idade gestacional em que as grávidas realizaram a sua primeira avaliação. Tendo em conta que esta decorreu entre a 12ª e a 14ª semana de gestação, abortamentos que tenham decorrido durante o primeiro trimestre, período em que são mais prevalentes, não foram contabilizados.⁽²⁹⁾ Cinco estudos publicados nos últimos cinco anos recorreram à avaliação da função tiroideia no período pré-concepcional e incluíram nos seus resultados abortamentos em fases precoces da gravidez. Quatro destes estudos não demonstraram um aumento da incidência de abortamento em grávidas com HSC comparativamente a grávidas eutiroideias com características semelhantes.^(21, 26-28) De ressaltar que um destes estudos avaliou apenas grávidas com HSC com níveis séricos de TSH compreendidos entre 2,5mU/L e 4,5mU/L, não incluindo assim na sua amostra grávidas com HSC com níveis de TSH elevados, limitando a extrapolação dos seus resultados.⁽²⁷⁾ Apenas dois destes estudos abrangeram a avaliação da presença de anticorpos antitiroideus, não tendo sido encontradas em ambos diferenças significativas na incidência de abortamento entre mulheres com e sem HSC, independentemente da presença destes anticorpos.^(21, 28) Num destes estudos foi também avaliada a taxa de fecundidade entre mulheres com e sem HSC, não tendo sido demonstradas diferenças entre os dois grupos.⁽²¹⁾ Um dos estudos realizou ainda avaliação cromossómica dos produtos dos abortamentos e verificou que grávidas com HSC apresentaram um número significativamente superior de abortamentos por trissomias e que grávidas eutiroideias apresentaram um número significativamente superior de abortamentos euploides, sendo que os autores não foram capazes de explicar este achado, não existindo mais estudos que tenham realizado esta análise.⁽²⁸⁾ Apenas um dos cinco estudos que realizou avaliação tiroideia pré-concepcional concluiu que grávidas com HSC apresentam uma maior incidência de abortamento.⁽³⁾ No entanto, neste estudo a

definição de HSC utilizada pelos investigadores baseou-se apenas no nível sérico de TSH não tendo sido especificada a avaliação da T4, o que levanta dúvidas sobre as características da amostra e sobre os resultados do estudo, uma vez que mulheres com alterações da T4 podem ter sido incluídas na população estudada.⁽³⁾

A morte fetal intrauterina foi associada ao HSC materno, apresentando uma incidência significativamente superior apenas na presença de HSC durante o segundo trimestre da gravidez, e não quando considerada uma avaliação do tempo total de gravidez, ou do primeiro e terceiro trimestre individualmente.⁽²⁾ No entanto, os autores ressaltam que associação encontrada pode resultar de uma combinação de diversas complicações adversas.⁽²⁾ A morte fetal intrauterina em mulheres com HSC ocorre mais frequentemente após as 37 semanas de gestação comparando com mulheres eutiroideias.⁽²²⁾ Noutras publicações não foi encontrada incidência de morte fetal intrauterina significativamente superior, contudo em nenhuma destas publicações foi realizada uma avaliação trimestral isolada.^(21, 26)

O descolamento prematuro de placenta normalmente inserida (DPPNI) tem sido associado ao HSC materno em alguns, mas não todos os estudos. Pensa-se que a presença de HSC leva a distúrbios da função endotelial, aumento da espessura da camada íntima das artérias, resistência à insulina, alterações do metabolismo dos lípidos e hipercoagulabilidade que conduzem a efeitos adversos na vasculatura placentária, podendo levar a longo prazo a DPPNI.⁽²⁵⁾ Um estudo demonstrou uma maior incidência de DPPNI em grávidas com HSC, especialmente se presente desde o segundo trimestre.⁽²⁵⁾ No entanto, este estudo recorreu a uma pequena amostra de grávidas e, sendo a DPPNI uma complicação com baixa incidência na população, este facto torna-se uma limitação importante.⁽²⁵⁾ Outros estudos não encontraram associação entre HSC e patologia da placenta.⁽²²⁾

Relativamente ao risco de rotura prematura de membranas, que também foi associado ao HSC nas últimas décadas, apenas um estudo nos últimos cinco anos refere esta associação, referindo que se encontra elevado particularmente na presença de HSC durante o terceiro trimestre da gravidez.⁽²⁾

Uma maior incidência de parto pré-termo, principalmente antes das 34 semanas, foi associada à presença de HSC na gravidez.^(3, 11) Esta associação verificou-se ser dose dependente, uma vez que grávidas com HSC e níveis mais elevados de TSH (>4,0mU/L) apresentaram maior incidência de pré-termos com idades gestacionais inferiores a 34 semanas que grávidas com HSC e TSH sérica mais baixa (2,5mU/L a 4,0mU/L).^(3, 11) No entanto, estudos prospetivos publicados recentemente não demonstraram esta

associação.^(23, 30) De facto, na meta-análise mais recentemente publicada sobre o tema, e que incluiu apenas estudos prospetivos em grávidas sem doença tiroideia autoimune, os autores concluíram que a associação entre HSC e parto pré-termo é significativa entre a população asiática, mas estudos que envolveram populações europeias ou americanas não demonstraram essa associação.⁽³¹⁾

O HSC materno é um fator de risco para restrição de crescimento intrauterino (RCIU), sendo a sua incidência quatro vezes superior comparativamente a fetos de mães eutiroideias.⁽²⁾ O HSC aumenta o risco de hipertensão gestacional que está também relacionada com um aumento da incidência de RCIU devido as alterações do transporte placentar.⁽²⁾ Desta forma torna-se difícil de compreender se o aumento da incidência de RCIU se deve diretamente ao HSC ou a um aumento da incidência de hipertensão gestacional e, até à data, nenhum estudo respondeu a esta questão.⁽²⁾ De facto, num estudo recente que comparou alterações subclínicas nos níveis séricos de TSH com o crescimento fetal, não encontrou uma associação entre restrição de crescimento com HSC na gravidez.⁽³²⁾

Uma incidência superior de baixo peso ao nascer foi associado à presença de HSC materno, mas mesmo entre estudos recentes esta associação tem sido inconsistente.^(2, 29, 32, 33) Um estudo que analisou o crescimento fetal em grávidas com HSC, não encontrou uma associação entre esta patologia e o baixo peso ao nascer.⁽³²⁾ Contudo foi demonstrado noutra publicação que filhos de mães com HSC no terceiro trimestre apresentam uma incidência três vezes superior de baixo peso ao nascer comparativamente a filhos de mães eutiroideias.⁽²¹⁾ Foi também descrito que filhos de grávidas com TSH sérica superior a 5,0mU/L apresentam uma incidência mais elevada de baixo peso ao nascer.⁽²⁹⁾ No entanto, deve ser tido em consideração que uma maior incidência de baixo peso ao nascer encontrada nestes casos pode estar relacionada com uma maior incidência de RCIU, especialmente no último trimestre.⁽²⁾

Como RCIU e o baixo peso ao nascer são fatores de risco para défices do desenvolvimento neurocomportamental e cognitivo, é compreensível que o comprometimento deste desenvolvimento tenha sido também associado à presença de HSC materno na gravidez.⁽²⁾ No entanto, um estudo mais recente que avaliou a influência da TSH como fator independente demonstrou que a sua elevação isolada não se traduziu num menor quociente de inteligência ou numa alteração do volume de massa cerebral de crianças cujas mães apresentaram HSC durante a gravidez, tendo, no entanto, sido reportadas diferenças significativas nestes parâmetros em casos de grávidas com alterações dos níveis séricos de T4.⁽³⁴⁾

TRATAMENTO DO HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO NA GRAVIDEZ

O tratamento do hipotiroidismo subclínico consiste na administração de levotiroxina por via oral.^(10, 13, 35) A dose administrada deverá ser titulada empiricamente de forma a alcançar um nível sérico de TSH inferior ao valor de referência trimestre-específico definido para uma determinada população ou, no caso deste não existir, como acontece em Portugal, obter uma concentração de TSH inferior a 2,5mU/L.^(10, 13)

Recomendações sobre a dose inicial a administrar têm variado nos últimos anos. Num estudo por Abalovich *et al.*, publicado em 2013, os autores sugeriram que grávidas diagnosticadas com HSC com valores de TSH entre 2,5mU/L a 4,2mU/L deverão recorrer a uma dose inicial de levotiroxina de 1,2µg/kg/dia, enquanto que grávidas com TSH sérica entre 4,2mU/L e 10mU/L deverão iniciar tratamento com uma dose mais elevada, recomendando 1,42µg/kg/dia.⁽³⁵⁾ As mesmas recomendações foram feitas nas *guidelines* da ETA em 2014.⁽¹⁰⁾ Contudo em 2017, nas *guidelines* mais recentemente publicadas pela ATA, uma dose inicial mais baixa foi recomendada, sugerindo que a administração de 50µg/dia de levotiroxina é uma dose segura e eficaz no tratamento de HSC.⁽¹³⁾

As indicações para o tratamento do hipotiroidismo subclínico têm sofrido alterações nos últimos anos, existindo alguma controvérsia em relação às mesmas, devido tanto à inconsistência da evidência científica sobre os efeitos adversos do HSC na gravidez, já analisado anteriormente, como ao reduzido número de estudos disponíveis sobre os benefícios e consequências, a curto e longo prazo, do tratamento com levotiroxina na gravidez.

As últimas *guidelines* da ETA, publicadas em 2014, recomendam o tratamento com levotiroxina a todas as grávidas com HSC. No entanto, a ATA, que detém as *guidelines* mais recentes sobre este tema, publicadas em 2017, recomenda o tratamento com levotiroxina apenas em grávidas com positividade para anticorpos antitiroideus e uma TSH sérica superior ao valor trimestre-específico para população local ou em grávidas com negatividade para anticorpos antitiroideus com uma concentração sérica de TSH superior a 10,0mU/L, considerando-se esta uma recomendação forte.⁽¹³⁾

Nas mesmas *guidelines* acrescenta ainda que o tratamento do hipotiroidismo subclínico pode ser considerado noutras situações, sendo uma delas grávidas com anticorpos antitiroideus e com uma concentração sérica de TSH inferior ao valor trimestre-específico para população em questão mas superior a 2,5mU/L, e também em grávidas com anticorpos antitiroideus negativos com um nível sérico de TSH superior ao valor

trimestre-específico para população em questão mas inferior a 10,0mU/L, sendo esta uma recomendação fraca.⁽¹³⁾

No entanto, devido à escassez de forte evidência científica que suporte estas recomendações, estas não têm sido implementadas de forma universal.⁽³⁶⁾

IMPACTO DO TRATAMENTO DO HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO NA GRAVIDEZ

Nos últimos anos, têm vindo a ser publicados alguns estudos sobre o tratamento do HSC na gravidez, no entanto, tal como referido para as publicações mencionadas anteriormente, torna-se difícil realizar uma comparação rigorosa do ponto de vista científico entre estes trabalhos. Isto ocorre essencialmente devido à falta de uniformização quanto à definição de HSC utilizada pelos diferentes autores bem como na forma como a terapia com levotiroxina é realizada, à deficiente caracterização de algumas das amostras, por exemplo em relação à presença de anticorpos antitiroideos, e ao facto de, maioritariamente, se tratarem de estudos retrospectivos e/ou com amostras pequenas. Assim, torna-se difícil avaliar o verdadeiro impacto da terapia com levotiroxina nestas mulheres, a forma mais adequada de realizar essa mesma terapia e as consequências dos efeitos secundários que lhe podem estar associados.

Um estudo observacional publicado em 2013 por Bernardi, Cohen & Stephenson, que se focou na influência da terapia com levotiroxina na incidência de abortamento e de morte fetal intrauterina, comparou grávidas com HSC a realizar terapia com levotiroxina com grávidas com HSC sem implementação de terapêutica e grávidas eutiroideas, não tendo demonstrado diferenças entre os 3 grupos, referindo que a terapia com levotiroxina não traz vantagens relativamente a estes parâmetros.⁽²⁸⁾ Em 2017 Cai *et al.* demonstrou que, em mulheres com HSC e história de infertilidade que recorreram a tratamentos de fertilização *in vitro*, as taxas de sucesso da terapia de fertilização, abortamento e nados vivos eram semelhantes em grávidas a realizar terapia com levotiroxina mantendo níveis séricos de TSH entre 0,2mU/L e 2,5mU/L e grávidas não tratadas para o HSC com níveis séricos de TSH entre 2,5mU/L e 4,2mU/L.⁽³⁷⁾ Os autores sugerem então que a terapia com levotiroxina poderá não melhorar a taxa de sucesso de gravidez nestas mulheres.^(28, 37)

Em 2016, Ma *et al.*, publicou um estudo em que defendeu a importância do rastreio da presença de HSC em grávidas e do seu tratamento, sustentando-se na redução do risco de complicações obstétricas nestas mulheres.⁽⁶⁾ Este estudo decorreu em dois centros e todas as grávidas realizaram rastreio de HSC precocemente na gravidez.⁽⁶⁾ Num dos centros, os resultados do rastreio foram prontamente avaliados e algumas das grávidas com HSC, mas não todas, foram tratadas com levotiroxina.⁽⁶⁾ No segundo centro, as colheitas realizadas no início da gravidez foram criopreservadas e analisadas apenas após termo da gravidez.⁽⁶⁾ Este estudo apresenta as suas conclusões com base na comparação de complicações obstétricas entre os dois centros e, tendo em conta que um dos centros

incluiu tanto grávidas tratadas como não tratadas, as conclusões dos autores podem não ser representativas dos reais benefícios da terapia com levotiroxina.

Um estudo retrospectivo publicado por Maraka *et al* em 2016, que incluiu 366 grávidas com HSC entre 2011 e 2013, debruçou-se sobre o efeito do tratamento com levotiroxina nas complicações da gravidez e neonatais, comparando grávidas tratadas e não tratadas.⁽³⁶⁾ Neste estudo, foi encontrada evidência que suporta os benefícios da terapêutica com levotiroxina, nomeadamente na diminuição do risco de baixo peso ao nascer e de um baixo Índice de Apgar ao 5º minuto (≤ 7).⁽³⁶⁾ Apesar de não ter sido encontrada evidência estatisticamente significativa, mulheres que receberam tratamento apresentaram ainda uma menor incidência de abortamento e morte fetal intrauterina, parto pré-termo, diabetes gestacional e pré-eclampsia.⁽³⁶⁾ No entanto, e apesar de também não apresentar diferença estatisticamente significativa, esse mesmo grupo de grávidas que realizou terapêutica apresentou uma incidência superior de hipertensão gestacional e de rutura prematura de membranas, comparativamente a grávidas que não realizaram terapia.⁽³⁶⁾ Deve ser tido ainda em consideração que este estudo apresenta algumas limitações. Para além de ser um estudo retrospectivo, a população em estudo era pequena, com apenas 82 grávidas no grupo tratado, e constituída maioritariamente por caucasianas com bom estatuto socioeconómico e, em média, com excesso de peso, dificultando a aplicação dos resultados à população em geral. Por não se tratar de um estudo randomizado existe o risco de viés de seleção, especialmente pela decisão de implementar a terapêutica depender dos clínicos e por estes apresentarem propensão em recomendar a terapêutica a grávidas que, à priori, considerem que se encontram em maior risco para desenvolver complicações, como por exemplo as que apresentem níveis séricos de TSH mais elevados. De facto, o grupo tratado apresentava em média uma TSH sérica mais elevada (4,9mU/L) comparativamente ao grupo não tratado (3,5mU/L), bem como um índice de massa corporal médio mais elevado (29kg/m² Vs 27kg/m²).⁽³⁶⁾

Um estudo prospetivo randomizado, publicado por Ju *et al* em 2016, que envolveu 457 grávidas com HSC, anteriormente saudáveis e sem anticorpos antitiroideus, entre 2010 e 2013 numa maternidade em Beijing, propôs-se avaliar o efeito da terapia com levotiroxina no risco de complicações obstétricas, considerando o número de semanas decorridas até obter um nível sérico de TSH adequado, bem como a idade gestacional com que este foi adquirido.⁽³⁸⁾ Relativamente à terapia com levotiroxina os autores concluíram que o grupo de 184 grávidas que realizou tratamento com levotiroxina apresentou uma incidência inferior de diabetes mellitus e de macrossomia comparativamente a 273 grávidas com HSC não tratadas, tendo as últimas apresentado um risco quase duas vezes superior para desenvolver diabetes gestacional e um risco três vezes superior para macrossomia fetal.⁽³⁸⁾

Para além disso, o grupo de grávidas que recebeu tratamento foi dividido em subgrupos consoante o número de semanas que decorreram até ser atingido um valor de TSH dentro do intervalo alvo, definido pelos percentis 2,5 e 97,5 da população local.⁽³⁸⁾ A divisão foi realizada em três grupos, sendo estes de menos de 4 semanas, entre 4 a 8 semanas, e superior a 8 semanas.⁽³⁸⁾ Assim, relativamente ao tempo de tratamento requerido para atingir um nível sérico de TSH adequado os autores concluíram que quanto mais curto for esse período menor são as complicações encontradas, sendo que mulheres que levaram menos de 4 semanas para atingir o intervalo alvo de TSH apresentaram menor incidência rotura prematura de membranas, diabetes gestacional, macrossomia fetal e hemorragia pós-parto, comparativamente a grávidas que necessitaram de 4 a 8 semanas.⁽³⁸⁾ Para além das complicações anteriores, o primeiro grupo, apresentou também menor incidência de parto pré-termo e de baixo peso ao nascer comparativamente ao grupo de grávidas que necessitou de um período superior a 8 semanas para atingir um nível sérico de TSH dentro do intervalo pretendido.⁽³⁸⁾ Contudo, deve ser ressaltado que os autores não referiram que fatores condicionaram a necessidade diferentes números de semanas de tratamento para as grávidas atingirem uma TSH sérica adequada. Ou seja, se o valor de TSH pré-intervenção foi diferente entre os grupos, ou se a dose de levotiroxina utilizada foi fixa ou titulada de forma individual, ou outra razão alternativa. Este estudo considerou ainda a idade gestacional a partir da qual foi obtida uma TSH adequada e a incidência de complicações, concluindo que quanto mais precocemente na gravidez se atingir o valor alvo de TSH menor a incidência de complicações, especialmente se esta for conseguida antes das 12 semanas.⁽³⁸⁾ Assim, grávidas que obtiveram um nível sérico de TSH adequado antes das 12 semanas de gestação apresentaram uma menor incidência de rotura prematura de membranas, diabetes gestacional e macrossomia do que grávidas que só atingiram a TSH ideal entre as 12 e 28 semanas de idade gestacional, e menor incidência de rotura prematura de membranas, macrossomia, hipertensão gestacional e de hemorragia pós-parto que grávidas que só atingiram TSH alvo após as 28 semanas de idade gestacional.⁽³⁸⁾

Blumenthal & Eastman publicaram em 2017 um estudo prospetivo comparando a incidência de complicações obstétricas, nomeadamente abortamento, morte fetal in útero, hipertensão gestacional, DPPNI, rutura prematura de membranas, parto pré-termo, baixo peso ao nascer e índice de APGAR menor que 7 ao 1º e/ou 5º minuto, entre grávidas com HSC a realizar terapia com levotiroxina e grávidas eutiroideias.⁽¹⁾ Neste estudo não foram encontradas diferenças entre os dois grupos referindo os autores apenas que, apesar de não estatisticamente significativa, uma incidência superior de baixo peso ao nascer foi encontrada no grupo de mulheres com HSC sob terapia com levotiroxina.⁽¹⁾ Foi ainda

considerada a presença de anticorpos antitiroideos e concluído que a presença destes não se traduzia num aumento do risco de complicações maternas ou fetais.⁽¹⁾ No entanto, deve-se ressaltar que esta avaliação foi realizada apenas de duas formas, ou seja, comparando grávidas com e sem anticorpos antitiroideos independentemente da presença ou não de patologia tiroideia e comparando a mesma situação apenas em grávidas eutiroideas, não tendo os autores realizado esta avaliação individual para o grupo de mulheres com HSC sob tratamento com levotiroxina por a amostra ser muito reduzida.⁽¹⁾ Assim, este estudo evidencia um risco de complicações maternas e fetais semelhante entre grávidas com HSC a realizar terapia com levotiroxina e grávidas eutiroideas, acrescentando ainda que tal ocorre de forma independentemente da presença de anticorpos antitiroideos.⁽¹⁾ Contudo, este estudo apresenta algumas limitações importantes como a utilização de reduzido número de grávidas com HSC (n=92) comparativamente a grávidas eutiroideas (n= 933), e o facto de não ter sido utilizado um grupo de controlo constituído por grávidas com HSC não submetidas a terapêutica, que teria permitido avaliar diferenças na incidência de complicações obstétricas e a presença de possíveis complicações associadas ao tratamento da população em estudo.⁽¹⁾

Um artigo publicado por Stagnaro-Green, ainda em 2017, que incluiu dois estudos prospetivos randomizados, propôs-se avaliar o efeito da terapia com levotiroxina em grávidas com HSC, não só na incidência de algumas complicações obstétricas, como no desenvolvimento neurocognitivo dos seus filhos, comparando com um grupo de filhos de mães com HSC não tratadas.⁽³⁹⁾ Relativamente a complicações obstétricas avaliadas não foram encontradas diferenças entre os dois grupos relativamente às incidências de hipertensão gestacional, diabetes gestacional, parto pré-termo, morte neonatal ou no índice de Apagar.^(39, 40) Relativamente ao desenvolvimento neurocognitivo destas crianças, os autores não reportaram diferenças significativas entre as crianças dos dois grupos.^(39, 40) Devemos, contudo, considerar que apesar deste estudo apresentar pontos fortes importantes, como o facto de se tratar de um estudo multicentro e apresentar uma taxa de seguimento de 96%, apresenta também algumas limitações.⁽⁴⁰⁾ Uma limitação importante, é a idade gestacional média de início da terapia com levotiroxina, que foi de 16,7 semanas, não tendo sido, assim, avaliado o impacto desta terapia durante o primeiro trimestre em parte da amostra, sendo que frequentemente este período é considerado crítico para o neurodesenvolvimento.^(39, 40) Para além disso, a dose de levotiroxina administrada neste estudo foi fixa, incorrendo os investigadores o risco de estar a subtratar ou sobretratar o HSC.⁽³⁹⁾

De facto, na terapêutica com levotiroxina um dos riscos inerentes é o excesso de tiroxina em circulação. No hipotiroidismo subclínico, a concentração sérica desta hormona

encontra-se entre um intervalo de valores considerado adequado, sendo que a administração de levotiroxina poderá conduzir a um aumento da tiroxina para uma concentração superior à desejada.

O neurodesenvolvimento intrauterino depende de hormonas tiroideias para regular a proliferação, migração e diferenciação das células neuronais, a criação de sinapses e o processo de mielinização.⁽³⁴⁾ Uma vez que a glândula tiroide fetal não se encontra totalmente desenvolvida até cerca das 20 semanas, a regulação do desenvolvimento cerebral precoce está dependente da função tiroideia materna.⁽³⁴⁾ No decorrer da gravidez ocorre uma variação na concentração sérica das hormonas tiroideias, sendo que a TSH sérica se encontra, em média, mais baixa no primeiro trimestre e mais alta no terceiro trimestre, enquanto que a T4 se encontra mais elevada no primeiro trimestre e mais baixa no último trimestre.⁽²⁾

De facto, um estudo desenvolvido na Holanda por Korevaar *et al.*, publicado em 2015, envolveu 3887 crianças e avaliou a associação entre a função tiroideia materna, medida antes das 18 semanas, e o quociente de inteligência (QI) e/ou a morfologia cerebral destas crianças.⁽³⁴⁾ Este estudo demonstrou que, tanto baixas como elevadas concentrações de tiroxina durante a gestação foram associadas a um menor QI, bem como a um menor volume de massa cinzenta no córtex cerebral das crianças.⁽³⁴⁾ No entanto, valores elevados de TSH, não foram associados a alterações do QI ou da morfologia cerebral, ou seja, no contexto de um hipotireoidismo subclínico não foi encontrada associação a um défice do desenvolvimento neurocognitivo infantil.⁽³⁴⁾ No entanto, a associação encontrada relativamente a uma tiroxina sérica elevada, põe em questão as potenciais consequências de um sobretratamento em grávidas com hipotireoidismo subclínico sob terapêutica com levotiroxina.⁽³⁴⁾ Nestes casos não obteríamos benefícios a nível do neurodesenvolvimento ao induzirmos uma diminuição dos níveis séricos de TSH materna mas, ao interferirmos na função tiroideia materna através do aumento de tiroxina circulante, podemos incorrer no risco de elevar excessivamente os valores de T4 e comprometer o desenvolvimento neurocognitivo destas crianças.⁽³⁴⁾ Tendo em consideração que no primeiro trimestre mulheres com HSC apresentam um menor aumento de TSH sérica para uma concentração de T4 mais elevada, embora dentro do limite do normal, é neste trimestre que teoricamente poderemos incorrer num risco superior de sobretratamento através do aumento excessivo dos níveis de tiroxina em circulação e comprometer o neurodesenvolvimento fetal, o que é particularmente relevante uma vez que este trimestre é crucial para a formação do sistema nervoso do feto, podendo as repercussões serem mais graves.⁽²⁾ No entanto, até ao momento nenhum estudo que

relacione diretamente esta associação foi publicado, sendo importante investir em futuras investigações nesta área.

O mais recente estudo por Maraka *et al.*, publicado em 2017, recorreu à análise retrospectiva de uma base de dados de nível nacional dos Estados Unidos da América e teve por objetivo estimar a eficácia e a segurança da utilização de terapia hormonal tiroideia no tratamento de grávidas com HSC.⁽⁴⁾ Desta base de dados foram incluídas no estudo 5405 mulheres com HSC durante a gravidez, sendo que apenas 15,6% foram tratadas, e quase todas (98,7%) com levotiroxina.⁽⁴⁾ Os autores verificaram que a percentagem de mulheres tratadas foi se elevando ao longo dos anos, sendo 12% em 2010 e 19% em 2014.⁽⁴⁾ Relativamente à eficácia do tratamento na redução de complicações obstétricas, os autores verificaram que mulheres com valores iniciais de TSH entre 4,1mU/L e 10,0mU/L a realizar tratamento apresentaram um risco significativamente inferior de abortamento, comparando com grávidas não tratadas.⁽⁴⁾ Contudo, grávidas com HSC com valores de TSH pré-tratamento entre 2,5mU/L e 4,0mU/L apresentaram um risco de abortamento semelhante a grávidas não tratadas.⁽⁴⁾ No que toca à segurança da terapêutica utilizada, os resultados deste estudo demonstraram-se contraditórios às publicações que existiam até ao momento. De facto, grávidas com HSC que realizaram tratamento apresentaram um risco superior para diabetes gestacional, pré-eclampsia e parto pré-termo.⁽⁴⁾ Afirmando os autores que o risco para parto pré-termo se manteve superior mesmo depois de ajustado para fatores confundidores como diabetes gestacional, hipertensão gestacional e pré-eclampsia.⁽⁴⁾

Os resultados das publicações mais recentes questionam a pertinência do tratamento do HSC na gravidez, tendo em conta benefícios e potenciais riscos inerentes à terapia.^(1, 2, 4, 34, 39) Sugerem também que a alteração dos critérios de diagnóstico poderá ser importante tendo em conta a utilidade clínica dos mesmos.^(4, 12) A comunidade científica discute atualmente a possibilidade de elevar o valor de referência de TSH para diagnóstico de HSC para 4,0mU/L, como recomendado pelas últimas *guidelines* da ATA, publicadas em 2017, nos casos em que um valor população-específico não esteja disponível.^(4, 12, 13) Este valor é sugerido pelos investigadores argumentando ser o valor a partir do qual a TSH tem sido de forma mais consistente associada a complicações maternas e fetais, bem como a partir do qual se tem registado um impacto mais positivo do papel do tratamento, tendo em consideração a relação risco benefício da sua utilização descrita atualmente na literatura.^(4, 12)

CONCLUSÃO

O hipotireoidismo subclínico é o tipo de hipotireoidismo mais frequente na gravidez, sendo uma patologia com prevalência crescente e cada vez mais presente na prática clínica de Obstetrícia, como também da Medicina Geral e Familiar. Contudo, a comunidade científica continua a debater-se sobre diversos aspetos desta patologia, desde reais repercussões maternas e fetais, aos seus critérios de diagnóstico, indicações para tratamento, e eficácia e segurança das terapias disponíveis.

A diversidade de critérios utilizados nas diferentes investigações realizadas e as contantes alterações aos critérios de diagnóstico desta patologia, bem como as condicionantes éticas relacionadas com a realização de estudos em mulheres grávidas, são fatores que impõem limitações na metodologia de investigações realizadas nesta área.

O HSC tem sido associado a uma maior incidência de complicações maternas e fetais, todavia, publicações recentes têm vindo a contrariar algumas destas associações. Apesar disso, tendo em conta a alteração aos critérios de diagnóstico pela ATA em 2017, os resultados de algumas destas publicações podem não refletir o risco real de complicações maternas e fetais na população que cumpre estes novos critérios de diagnóstico, podendo os estudos publicados até agora, com base em critérios de diagnóstico anteriores, subestimar o risco associado ao HSC em grávidas com níveis sérios de TSH mais elevados. De facto, grávidas com HSC que apresentam níveis séricos de TSH mais elevados têm sido associadas a um risco superior de algumas complicações maternas e fetais, como parto pré-termo e baixo peso ao nascer, comparativamente a grávidas com HSC e TSH sérica mais baixa.

A presença de anticorpos antitiroideus e o seu impacto no aumento do risco de complicações na gravidez também não tem sido consensual. Contudo, a sua presença concomitantemente com HSC tem sido associada a um risco superior de complicações obstétricas.

A incerteza das reais repercussões desta patologia na gravidez torna difícil estabelecer recomendações específicas e baseadas na evidência para o seu tratamento. De facto, recentemente, diferentes associações internacionais têm publicado recomendações díspares relativamente a que indivíduos deverá ser equacionada a realização de terapia.

No âmbito do tratamento, os estudos mais recentemente publicados têm também descrito resultados controversos, sendo que a maioria destes não tem demonstrado

benefícios no tratamento de grávidas com HSC comparativamente a grávidas com HSC não tratadas. Contudo, tem sido reportado que grávidas com níveis séricos de TSH mais elevados poderão beneficiar com o tratamento.

Aliado a qualquer benefício de um tratamento surgem possíveis complicações e, como tal, o seu risco também tem vindo a ser umas das preocupações dos investigadores. Considerando a ausência de indicações específicas relativas à dose de administração de levotiroxina, e a falta de estudos sobre o tema, é de ressaltar o risco de sobredosagem e, consequente hipertiroxinemia iatrogénica, com efeitos deletérios a nível materno bem como no desenvolvimento fetal.

Assim, para que a comunidade científica possa esclarecer as diversas controvérsias relativas a este tema será importante conseguir primariamente um consenso em relação aos critérios de diagnóstico de HSC, que poderá contribuir para uma melhoria na uniformização da metodologia dos estudos nesta área. Estes fatores permitirão providenciar evidência científica mais consistente relativamente às repercussões desta patologia na grávida e seus filhos, quais os benefícios do tratamento e qual o seu público alvo, assim como quais os verdadeiros riscos da aplicação da terapia, ajudando a esclarecer algumas das controvérsias com que nos debatemos atualmente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blumenthal NJ, Eastman CJ. Beneficial Effects on Pregnancy Outcomes of Thyroid Hormone Replacement for Subclinical Hypothyroidism. *Journal of thyroid research*. 2017;2017:4601365.
2. Chen LM, Du WJ, Dai J, Zhang Q, Si GX, Yang H, et al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population. *PloS one*. 2014;9(10):e109364.
3. Chen S, Zhou X, Zhu H, Yang H, Gong F, Wang L, et al. Preconception TSH and pregnancy outcomes: a population-based cohort study in 184 611 women. *Clinical endocrinology*. 2017;86(6):816-24.
4. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;356:i6865.
5. Furukawa S, Miyakawa K, Shibata J, Iwashita M. Women with Subclinical Hypothyroidism Are at Low Risk of Poor Pregnancy Outcome in Japan. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2017;242(3):167-72.
6. Ma L, Qi H, Chai X, Jiang F, Mao S, Liu J, et al. The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: a prospective multicenter single-blind, randomized, controlled study of thyroid function screening test during pregnancy. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2016;29(9):1391-4.
7. Patton PE, Samuels MH, Trinidad R, Caughey AB. Controversies in the management of hypothyroidism during pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*. 2014;69(6):346-58.
8. Aguayo A, Grau G, Vela A, Aniel-Quiroga A, Espada M, Martul P, et al. Urinary iodine and thyroid function in a population of healthy pregnant women in the North of Spain. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*. 2013;27(4):302-6.
9. Andersen SL, Carle A, Olsen J, Laurberg P. Hypothyroidism incidence in and around pregnancy: a Danish nationwide study. *European journal of endocrinology*. 2016;175(5):387-93.
10. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *European thyroid journal*. 2014;3(2):76-94.
11. Arbib N, Hadar E, Sneh-Arbib O, Chen R, Wiznitzer A, Gabbay-Benziv R. First trimester thyroid stimulating hormone as an independent risk factor for adverse pregnancy outcome. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2017;30(18):2174-8.
12. Castillo Lara M, Vilar Sanchez A, Canavate Solano C, Soto Pazos E, Iglesias Alvarez M, Gonzalez Macias C, et al. "Hypothyroidism screening during first trimester of pregnancy". *BMC pregnancy and childbirth*. 2017;17(1):438.
13. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2017;27(3):315-89.
14. Saúde D-Gd. Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação e Monitorização da Função Tiroideia. Norma da Direção-Geral da Saúde 039/2011. 2012.

15. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(8):2543-65.
16. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;349:g4929.
17. Stoian D, Pantea S, Margan M, Timar B, Borcan F, Craina M, et al. Individualized Follow-up of Pregnant Women with Asymptomatic Autoimmune Thyroid Disease. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(1).
18. Korevaar TI, Nieboer D, Bisschop PH, Goddijn M, Medici M, Chaker L, et al. Risk factors and a clinical prediction model for low maternal thyroid function during early pregnancy: two population-based prospective cohort studies. *Clinical endocrinology*. 2016;85(6):902-9.
19. Feldthusen AD, Pedersen PL, Larsen J, Toft Kristensen T, Ellervik C, Kvetny J. Impaired Fertility Associated with Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity: The Danish General Suburban Population Study. *Journal of pregnancy*. 2015;2015:132718.
20. Vila L, Velasco I, Gonzalez S, Morales F, Sanchez E, Torrejon S, et al. Controversies in endocrinology: On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *European journal of endocrinology*. 2014;170(1):R17-30.
21. Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA, Zarek SM, Perkins NJ, Silver R, et al. Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity Are Not Associated With Fecundity, Pregnancy Loss, or Live Birth. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(6):2358-65.
22. Nijkamp JW, Korteweg FJ, Groen H, Timmer A, Van Den Berg G, Bossuyt PM, et al. Thyroid function testing in women who had a stillbirth. *Clinical endocrinology*. 2016;85(2):291-8.
23. Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA, Perkins NJ, Silver R, Radin R, et al. Thyroid-stimulating hormone, anti-thyroid antibodies, and pregnancy outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;217(6):697.e1-.e7.
24. Ying H, Tang YP, Bao YR, Su XJ, Cai X, Li YH, et al. Maternal TSH level and TPOAb status in early pregnancy and their relationship to the risk of gestational diabetes mellitus. *Endocrine*. 2016;54(3):742-50.
25. Breathnach FM, Donnelly J, Cooley SM, Geary M, Malone FD. Subclinical hypothyroidism as a risk factor for placental abruption: evidence from a low-risk primigravid population. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2013;53(6):553-60.
26. van Dijk MM, Vissenberg R, Bisschop PH, Dawood F, van Wely M, Goddijn M, et al. Is subclinical hypothyroidism associated with lower live birth rates in women who have experienced unexplained recurrent miscarriage? *Reproductive biomedicine online*. 2016;33(6):745-51.
27. Uchida S, Maruyama T, Kagami M, Miki F, Hihara H, Katakura S, et al. Impact of borderline-subclinical hypothyroidism on subsequent pregnancy outcome in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2017;43(6):1014-20.
28. Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertility and sterility*. 2013;100(5):1326-31.
29. Carty DM, Doogan F, Welsh P, Dominiczak AF, Delles C. Thyroid stimulating hormone (TSH) ≥ 2.5 mU/l in early pregnancy: Prevalence and subsequent outcomes. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2017;210:366-9.

30. Johns LE, Ferguson KK, McElrath TF, Mukherjee B, Seely EW, Meeker JD. Longitudinal Profiles of Thyroid Hormone Parameters in Pregnancy and Associations with Preterm Birth. *PloS one*. 2017;12(1):e0169542.
31. Parizad Nasirkandy M, Badfar G, Shohani M, Rahmati S, YektaKooshali MH, Abbasalizadeh S, et al. The relation of maternal hypothyroidism and hypothyroxinemia during pregnancy on preterm birth: An updated systematic review and meta-analysis. *International journal of reproductive biomedicine (Yazd, Iran)*. 2017;15(9):543-52.
32. Johns LE, Ferguson KK, Cantonwine DE, Mukherjee B, Meeker JD, McElrath TF. Subclinical Changes in Maternal Thyroid Function Parameters in Pregnancy and Fetal Growth. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017.
33. Vrijkotte TG, Hruidey EJ, Twickler MB. Early Maternal Thyroid Function During Gestation Is Associated With Fetal Growth, Particularly in Male Newborns. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(3):1059-66.
34. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VW, de Rijke YB, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(1):35-43.
35. Abalovich M, Vazquez A, Alcaraz G, Kitaigrodsky A, Szuman G, Calabrese C, et al. Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(11):1479-83.
36. Maraka S, Singh Ospina NM, O'Keeffe DT, Rodriguez-Gutierrez R, Espinosa De Ycaza AE, Wi CI, et al. Effects of Levothyroxine Therapy on Pregnancy Outcomes in Women with Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(7):980-6.
37. Cai Y, Zhong L, Guan J, Guo R, Niu B, Ma Y, et al. Outcome of in vitro fertilization in women with subclinical hypothyroidism. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2017;15(1):39.
38. Ju R, Lin L, Long Y, Zhang J, Huang J. Clinical efficacy of therapeutic intervention for subclinical hypothyroidism during pregnancy. *Genetics and molecular research : GMR*. 2016;15(4).
39. Stagnaro-Green A. Second trimester levothyroxine treatment for subclinical hypothyroidism or hypothyroxinaemia of pregnancy does not improve cognitive outcomes of children. *Evidence-based medicine*. 2017;22(4):149.
40. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):700-1.